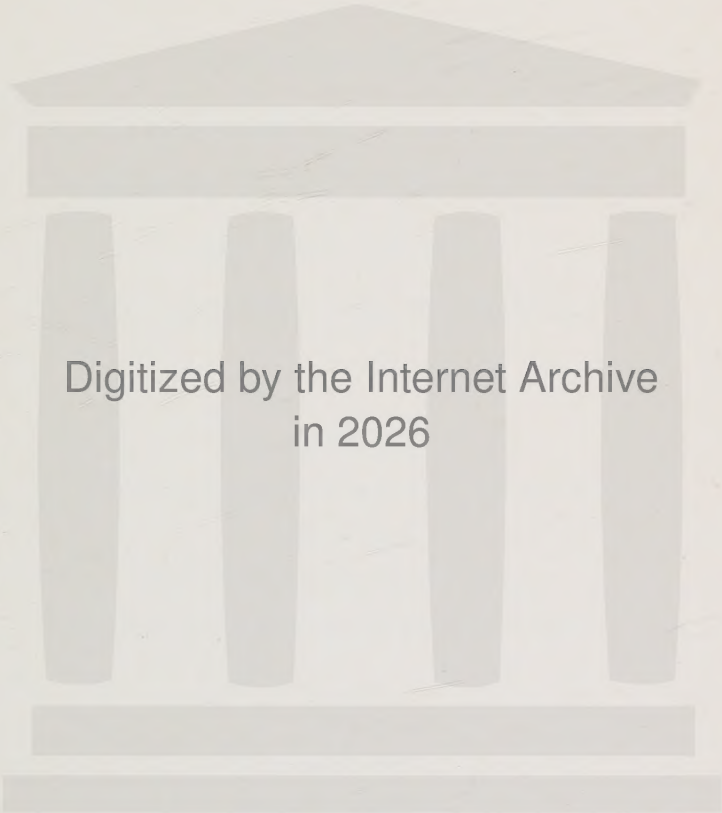
Über einen Beitrag ortsgebundener Änderungen hormoneller Stoffwechseleffekte zur Pathogenese der partiellen Lipodystrophie

HELENE MENDL

1972


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0053

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

Über einen Beitrag ortsgebundener Änderungen hormoneller Stoffwechseleffekte zur Pathogenese der partiellen Lipodystrophie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
HELENE MENDL
aus München

München 1972

Gedruckt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität München

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Kopetz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. März 1972

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

GLIEDERUNG

I	Einleitung	Seite 7
II	Historischer Überblick	8
III	Klinik der partiellen Lipodystrophie	10
	1. Übersicht	10
	2. Auszug aus der Krankengeschichte der beobachteten Patientin	11
IV	Versuchsanordnung	13
V	Ergebnisse	14
VI	Diskussion	17
VII	Zusammenfassung	22
VIII	Diagramme und Tabellen	23
IX	Literaturverzeichnis	35
X	Lebenslauf	39

I EINLEITUNG

Der generalisierten und partiellen Lipodystrophie sowie dem lipoatrophischen Diabetes ist ein Schwund des subkutanen Fettgewebes in größerer Ausdehnung gemeinsam. Von den drei Krankheitsbildern ist die partielle Lipodystrophie von besonderem Interesse. Sie widerspricht den üblichen Vorstellungen von der generalisierten und gleichgerichteten Wirksamkeit antilipolytischer und lipolytischer Prinzipien. Ähnlich wie bei der disproportionierten Fettsucht des Cushing-Syndroms, ist es naheliegend an eine unterschiedliche Ansprechbarkeit gleicher Gewebe je nach ihrer Lokalisation zu denken. Über den Pathomechanismus der Entstehung der Veränderungen gibt es vorerst keine begründete Erklärung.

In der vorliegenden Arbeit sollte der Versuch gemacht werden, durch getrennte Untersuchungen der Stoffwechseleffekte eines lipolytischen und eines antilipolytischen Hormons, in der oberen und in der unteren Körperhälfte, einen Beitrag zur Pathogenese der partiellen Lipodystrophie zu liefern.

II HISTORISCHER ÜBERBLICK

Der Beschreibung des beobachteten Falles und der eigenen Versuche seien einerseits Betrachtungen über die historische Entwicklung dieses Krankheitsbegriffes und andererseits eine kurze klinische Beschreibung der partiellen Lipodystrophie vorangestellt.

Die progressive Lipodystrophie dürfte wohl zum erstenmal von *Weir Mitchell* (25) beschrieben worden sein. Er berichtet über ein zwölfjähriges Mädchen, das keinerlei Fett in der oberen Körperhälfte zeigte, während das Kind ab Hüfthöhe eine normale Fettverteilung aufwies.

Im Jahre 1907 berichtete *Barraquer* (2) über einen ähnlichen Fall. Erst *Simons* (35) veröffentlichte den ersten detaillierten Bericht über diese Krankheit und gab ihr den Namen „Lipodystrophia progressiva". Seitdem wurde die Krankheit auch unter dem Namen Barraquer-Simons'sche-Erkrankung veröffentlicht.

Über einen Fall von Lipodystrophia progressiva berichteten auch *Ameline* und *Quercy* (1). Diese Autoren vertreten die Meinung, daß der Pharao Amenophis IV. an einer Lipodystrophia progressiva litt. Die erhaltenen Plastiken des Pharaos lassen diese Krankheit sehr wahrscheinlich erscheinen. In jüngeren Jahren (Abb. 1 a) zeigte der Pharao wohl eine Betonung der Fettentwicklung an den Hüften, aber ein unauffälliges subkutanes Fettpolster im Gesicht. Darstellungen aus späteren Jahren (Abb. 1 b, 1 c) zeigen die charakteristische Fettverteilungsstörung der Lipodystrophie, mit Reduktion des Fettes in der oberen und Anreicherung in der unteren Körperhälfte. Die Ägyptologen weisen allerdings darauf hin, daß die Darstellung des Pharaos in unbekleidetem Zustand immer ohne Genitalien erfolgte. Das sei ausgesprochen ungewöhnlich. Die Generationsfähigkeit des Pharaos stehe jedoch außer Zweifel, da er mit seiner Frau Nofretete sechs Töchter hatte. Es bestünden somit Zweifel, ob die gefundenen Plastiken des Pharaos den tatsächlichen Verhältnissen entsprachen.

Da die Ätiologie der Krankheit auch heute noch unbekannt ist, wurden im Laufe der Jahre immer wieder neue Namen und mögliche ätiologische Faktoren vorgeschlagen.

So plädierte *Gerhartz* (12) für den Namen „Lipodystrophia progressiva su-

perior", da der Fettverlust nur an der oberen Körperhälfte zu finden sei. *Maranon* und *Soler* (23) dagegen schlugen den Namen „cephalothoracale Lipodystrophie" vor. Bei ihnen wurde ein latentes und manifestes Stadium unterschieden. Sie nahmen eine Hyperthyreose als Aktivator an, die die Überführung in den manifesten Zustand bewerkstelligen sollte.

Eine Störung des Nervensystems in Form einer Trophoneurose wurde von *Simons* (35) und *Ziegler* (39) postuliert. *Hoff* (15) beschrieb Fälle, die eine Assoziation von Mittelhirnveränderungen mit einer Lipodystrophie aufweisen. *Barraquer-Ferré* (3) betrachtete eine funktionelle Störung des Hypothalamus als die primäre Ursache der Krankheit.

Frank (11) erklärte die Beziehung der Osteopsathyrosis infantilis und der Lipodystrophie in seinem Fall auf Grund eines Defektes des ganzen Mesenchyms, der schon früh im embryonalen Leben entstand. *Igersheimer* (19) glaubte, daß dieser Defekt erblich werden und eine oder mehrere Abnormitäten bewirken könnte. *Parmelee* (27) stellte fest, daß in 23 von 95 Fällen die Krankheit einer akuten Infektion folgte. In einem Fall trat die Erkrankung nach einer Injektion mit Tetanusantitoxin auf.

Auch Stoffwechselstörungen wurden als Grund für den Krankheitsbeginn angegeben. *Murray* (26) wies auf die häufige Assoziation zum Diabetes und zu Schilddrüsenstörungen hin. *Harris* und *Reiser* (14) untersuchten bei ihrem Fall den Fettstoffwechsel und fanden eine normale Absorption aber keine vollwertige Fettoxidation und einen unregelmäßigen Anstieg des Serumfettes nach einer fetten Mahlzeit. Sie erwogen die Möglichkeit einer allgemeinen Stoffwechselstörung zusammen mit lokalen Veränderungen in den Geweben. *Capper* (8) glaubte an lokale Abnormitäten im Fettgewebe selbst.

Die Assoziation mit endokrinen Fehlsteuerungen ist häufig und komplexer Natur. Das bevorzugte Auftreten der Krankheit bei Frauen, die Wirkung der Menarche und Menopause, die die Krankheit herbeiführen oder verschlimmern können, die typisch weibliche Verteilung der Fettanhäufung und die häufig gestörte Menstruation ließ einige Autoren eine ovarielle Störung vermuten. Andere jedoch lehnten eine Einbeziehung der Keimdrüsen ab und berichteten über Fälle ohne Störungen der Menstruation, Schwangerschaft oder Laktation. Auch in der neueren Literatur ist bis heute keine befriedigende Erklärung im Hinblick auf die Ätiologie zu finden.

III KLINIK DER PARTIELLEN LIPODYSTROPHIE

1. Übersicht

Bis 1966 wurden ungefähr 200 Fälle in der Weltliteratur beschrieben (24). Von der Erkrankung werden vorwiegend Frauen betroffen. Das Verhältnis weiblicher zu männlichen Patienten beträgt 4:1. Eine familiäre Belastung ist im Gegensatz zur totalen Lipodystrophie selten (34). Bei den Patienten entwickelt sich im Alter von 5 bis 15 Jahren eine Atrophie des subkutanen Fettgewebes, die im Gesicht beginnt und cranio-caudal fortschreitet. Der atrophisierende Prozeß kommt meistens in der Gürtellinie zum Stillstand. Unterhalb dieser Linie kommt eine unterschiedlich ausgeprägte, verstärkte Fettablagerung zur Ausbildung. Die Demarkationslinie zwischen mangelhaftem und angereichertem subcutanem Fettpolster entspricht oft den Grenzen der Rückenmarkssegmente (37). Die Demarkationslinie kann variabel lokalisiert sein und sich in jeder Höhe eines Bereiches manifestieren, der von der Clavicel bis zu den Oberschenkeln reicht. Auch inverse Typen mit adipösem Oberkörper und lipatrophischem Unterkörper sind beschrieben (26, 36, 17, 4).

Senior und *Gellis* (34) nehmen an, daß die partielle Lipodystrophie nach vielen Jahren in die totale Lipodystrophie übergehen kann. Dem widerspricht die Beobachtung von *Langhof* und *Zabel* (20), die dieselbe Patientin mit 23 Jahren und später mit 71 Jahren untersuchen konnten. Bei der Patientin war in dieser Zeit kein Fortschreiten der partiellen Lipodystrophie zur totalen Lipodystrophie nachzuweisen.

Am eindrucksvollsten pflegt sich der Schwund des subkutanen Fettgewebes im Gesicht zu demonstrieren. Die einzelnen Gesichtsmuskel werden unter der Haut reliefartig sichtbar, mit einem deutlichen Muskelspiel bei jeglicher Innervation. Es entsteht der Eindruck des Totenkopfgesichtes. Die Patienten schwitzen und frieren bevorzugt in den lipatrophischen Regionen.

Histologisch fand sich in den lipatrophischen Bezirken ein völliges Fehlen der Fettzellen. In den fettreichen Gegenden können Fettzellen hypertrophiert sein.

Neben dieser Fettverteilungsstörung wird eine Leberbeteiligung, im Sinne der Fettleber mit Fibrose, häufiger gefunden (34, 24). Nierenerkrankungen sollen bei den Patienten in erhöhtem Prozentsatz vorkommen (34). Fakultativ und eher beim Auftreten der Erkrankung in jugendlichem Alter zeigen

sich zusätzliche Symptome wie Hirsutismus, Vergrößerung des Penis oder der Clitoris, gesteigerte Körpergröße und frühzeitige Knochenreifung.

Die Laborunterschungen ergaben besonders bei Erwachsenen eine Erhöhung des Triglyceridspiegels (31) bei normalen Werten für freie Fettsäuren, Cholesterin und Phospholipiden (28, 33). Elektrophoretisch wurde ein Praebetalipoprotein nachgewiesen (33, 31), wie es sich bei allen Patienten mit einer endogenen Hyperlipidämie findet (21). Die Glukosetoleranz kann normal oder auch bis zum manifesten Diabetes reduziert sein (37, 24). Der Diabetes pflegt mit nur geringer oder fehlender Ketoseneignung einherzugehen. Das Seruminsulin war bei den Patienten mit reduzierter Kohlenhydrattoleranz erhöht und demzufolge wurde auf eine Insulinresistenz geschlossen (24). Die Insulinfreisetzung nach Glukosegaben war erhöht (37). *Murray* (26) fand bei 2 von 3 Fällen einen insulinresistenten Diabetes. Der Insulinabbau soll bei den Patienten verlangsamt sein. Mit Ausnahme der Fettverteilungsstörung sind die Befunde variabel und fakultativ.

2. Auszug aus der Krankengeschichte der beobachteten Patientin:

Anamnese:

Der Patientin und ihren Angehörigen fiel seit dem 7. Lebensjahr eine Abmagerung der oberen Körperhälfte auf. Besonders das Gesicht wurde immer knochiger mit eingefallenen Wangen. In der gleichen Zeit nahm das Fettpolster in der unteren Körperhälfte eher zu. Wegen dieser Veränderung wurde die Patientin wiederholt stationär untersucht. Mit 15—16 Jahren stellte sich eine Ein- und Durchschlafstörung ein. Bei einer Untersuchung der damals 18-jährigen Patientin in einer Universitätsklinik soll festgestellt worden sein, daß die Hypophyse nicht richtig funktionierte. Beschwerden bestanden bei der Patientin zu keiner Zeit. 1964 sei eine Grundumsatzerhöhung festgestellt und anschließend mit Thyreogutt behandelt worden. Menarche mit 14 Jahren, Regeltyp 28/4, keine Geburten, keine Schwangerschaften.

Befund:

26-jährige Patientin, 162 cm groß, 54 kg schwer. Der Oberkörper ist bis zu den Hüften schlank mit nur spärlichem Fettpolster, besonders das Gesicht

erscheint stark abgemagert, typisches Totenkopfgesicht (Abb. 2a, b). Unter der Gürtellinie ist das Fettpolster reichlich entwickelt (Abb. 3a, b).

Hals: Kleine weiche Struma diffusa.

Herz: Schlank, unauffällig konfiguriert, keine Geräusche, RR 120/80, Puls zentral und peripher 76, EKG: Linkstyp ohne pathologische Veränderungen.

Lunge: Perkutorisch und auskultatorisch, sowie röntgenologisch unauffällig.

Abdomen: Leber und Milz nicht vergrößert, Nierenlager nicht klopf- oder druckempfindlich.

Wirbelsäule, Extremitäten und Zentralnervensystem ohne Befund.

Laboruntersuchungen:

Urin, Blutbild, BKS, Refraktometer, Serumelektrophorese, Kreatinin, Bilirubin und Elektrolyte waren unauffällig. Die Urinausscheidung der 17-Ketosteroide und 17-OH-Corticosteroide lagen im Bereich der Norm. Im Radiojodtest zeigte sich eine beschleunigte Jodraffung mit hoher Plateaukurve und kein signifikanter Speicherungsabfall am zweiten Tag. Der J^{131}-Gehalt des Serums nach 48 Stunden war normal. Das PBI lag mit 4 γ% im Normbereich.

IV VERSUCHSANORDNUNG

Bei unserer Patientin mit einer partiellen Lipodystrophie und einer gesunden, gleichaltrigen Vergleichsperson mit etwa gleichem Gewicht, wurden in einem ersten Versuch die Arteria und Vena femoralis punktiert und Verweilkanülen gelegt. Mit einer Motorspritze wurden 30 Minuten lang zunächst 15 ml physiologische Kochsalzlösung intraarteriell infundiert. In den folgenden 10 Minuten erfolgte eine Infusion von 4 Einheiten Insulin, gelöst in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung. Anschließend, von 10 bis 60 Minuten wurden 22,5 ml physiologische Kochsalzlösung infundiert. Nach einer einstündigen Pause mit intraarterieller Infusion von 30 ml physiologischer Kochsalzlösung wurden, innerhalb von 10 Minuten 8 Einheiten wasserlösliches ACTH, gelöst in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung und in den folgenden 50 Minuten 22,5 ml reine physiologische Kochsalzlösung infundiert.

Die Blutentnahmen erfolgten aus der Vena femoralis vor der Infusion von Insulin und ACTH und 5, 10, 15, 20, 30 und 60 Minuten nach Infusionsbeginn.

Am Arm wurde der Versuch in ähnlicher Weise durchgeführt mit Punktion der Arteria und Vena cubitalis und Infusion von 2 Einheiten Insulin, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, innerhalb von 10 Minuten und von 4 Einheiten ACTH in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung ebenfalls in der Zeit von 10 Minuten.

Die Bestimmung der Glukose erfolgte nach *Hugett* und *Nixon* (18), die der freien Fettsäuren nach *Dole* und *Meinertz* (9). Die Bestimmung von Laktat und Pyruvat wurde enzymatisch nach *Hohorst* (16) und nach *Bücher* (6) durchgeführt.

V ERGEBNISSE

Veränderungen im Blut der Vena cubitalis nach intraarterieller Infusion von Insulin in die Arteria cubitalis bei der Patientin und Kontrollperson (Abb. 4).

Die Blutzuckerspiegel nahmen bei beiden Versuchspersonen bis zur 30. Minute ab, am stärksten in den ersten 5 Minuten. Der Ausgangswert lag bei der Patientin etwas höher als bei der Kontrollperson. Die Kurven verliefen nahezu parallel.

Der Ausgangswert der FFS war bei der Patientin über den Kontrollwert erhöht. Die FFS fielen bis zur 30. Minute ab, bei der Kontrollperson am stärksten in den ersten 15 Minuten, bei der Patientin in den darauffolgenden 15 Minuten. Nach der 30. Minute stiegen die FFS bis 60 Minuten bei der Patientin gering, bei der Kontrollperson bis über den Ausgangswert an.

Das Serumlaktat zeigte in der Vena cubitalis geringere Veränderungen als in der Vena femoralis. Bei der Patientin fanden sich zwei kleine Gipfel, nach 5 und 20 Minuten, getrennt durch einen Abfall unter den Ausgangswert. Mit der 30. Minute wurde der Ausgangswert erreicht, der sich bis nach 60 Minuten nicht mehr wesentlich änderte. Bei der Kontrollperson sank der Nullwert nach 5 Minuten ab, zeigte einen kleinen Gipfel nach 10 Minuten und stieg nach 15 Minuten etwas über den Ausgangswert an.

Das Pyruvat fiel bei der Patientin bis 10 Minuten ab, stieg danach innerhalb von 5 Minuten deutlich an und nahm bis 60 Minuten wieder allmählich ab. Bei der Kontrollperson sank die Konzentration in den gesamten 60 Minuten leicht ab.

Veränderungen im Blut der Vena femoralis nach intraarterieller Infusion von Insulin in die Arteria femoralis (Abb. 5):

Ähnlich wie in der Armvene sank in der Vena femoralis bei Patientin und Kontrolle die Glukose bis 30 Minuten ab und stieg danach wieder an.

Der Ausgangswert der freien Fettsäuren der Patientin war wiederum höher als bei der Kontrolle und fiel bei beiden steiler als in der Vena cubitalis ab, bei der Patientin bis nach 30 Minuten, bei der Kontrolle bis nach 15 Minuten.

Der bei Patientin und Vergleichsperson erreichte tiefste Wert war nahezu identisch, die absolute Abnahme demnach bei der Patientin mit —742 µVal/l also wesentlich größer als —426 µVal/l bei der Kontrollperson. Nach diesen Zeiten ergab sich ein geringer Anstieg.

Laktat fiel in den ersten 5 Minuten bei beiden Personen gering ab, stieg danach steil an und blieb bei der Patientin nach der 30. Minute konstant, bei der Kontrolle hielt auch danach eine leichte Zunahme an.

Pyruvat nahm bei der Kontrollperson deutlicher zu, mit einem steilen Anstieg bis nach 10 Minuten, einem mäßigen Abfall bis 30 Minuten und einem leichten Anstieg im Anschluß daran. Bei der Patientin war die Zunahme weniger ausgesprochen mit zwei Gipfeln nach 10 und 20 Minuten.

Veränderungen im Blut der Vena cubitalis nach intraarterieller Infusion von ACTH in die Arteria cubitalis (Abb. 6):

Die Glukose zeigte bei der Patientin und der Kontrollperson nur unwesentliche Veränderungen.

Die freien Fettsäuren stiegen bei der Patientin innerhalb von 15 Minuten steil um +512 µVal/l (= +67 % der Ausgangskonzentration) an und fielen anschließend langsam auf einen gegenüber dem Anfangswert noch deutlich erhöhten 60-Minutenwert ab. Der Anstieg bei der Vergleichsperson erfolgte ebenfalls innerhalb von 15 Minuten, war aber deutlich geringer mit +260 µVal/l (= +37 % des Nullwertes). Der 15-Minutenwert fiel bis zum Versuchsende nur wenig ab.

Die Laktatkonzentration im Serum sank bei der Patientin in den ersten 5 Minuten ab, blieb danach bis 30 Minuten etwa gleich und nahm bis 60 Minuten leicht zu. Die Kurve der Kontrollperson verlief nahezu parallel, lediglich der initiale Abfall dauerte etwas länger, bis 15 Minuten, an. Das Pyruvat der Patientin nahm, nach einem geringen Anstieg bis 5 Minuten, bis 30 Minuten ab und stieg dann leicht an. Bei der Kontrollperson war der Abfall bis 15 Minuten deutlicher mit einem kleinen, anschließenden Anstieg bis 20 Minuten. Der weitere Verlauf entsprach der Kurve der Patientin.

Veränderungen im Blut der Vena femoralis nach intraarterieller Infusion von ACTH in die Arteria femoralis (Abb. 7):

Der Blutzuckerspiegel wurde bei Patientin und Kontrollperson nicht wesentlich verändert. Die freien Fettsäuren nahmen bei der Patientin in den ersten 10 Minuten um 190 µVal/l (= +13 % des Ausgangswertes) zu, blieben bis 20 Minuten ungefähr konstant und fielen bis zum Versuchsende gering ab. Bei der gesunden Vergleichsperson war der Anstieg bis 15 Minuten deutlicher ausgeprägt mit +397 µVal/l (= +26 % des Ausgangswertes) und in der Folgezeit war eine deutliche Abnahme zu sehen.

Laktat fiel bei beiden Versuchspersonen während der Versuchsdauer leicht ab, mit einer etwas ausgeprägteren Abnahme bei der Kontrollperson von 20—30 Minuten.

Das Pyruvat zeigte bei beiden Versuchen eine abfallende Tendenz, bei der Vergleichsperson etwas deutlicher und bei beiden von einem kleinen Gipfel nach 15 Minuten unterbrochen. Bei der Patientin stieg die Konzentration von 30 bis 60 Minuten wieder leicht an.

VI DISKUSSION

Konstanter und eindrucksvollster Befund der partiellen Lipodystrophie ist die Fettverteilungsstörung. Ihre Entstehung ist bis jetzt ungeklärt.

In der Literatur werden im wesentlichen drei ätiologisch wirksame Mechanismen diskutiert:

1. Veränderungen des Mesenchyms oder lokale Veränderungen des Fettgewebes,
2. neurale Störungen im Bereich des Sympathicus oder im Bereich eines der Peripherie übergeordneten Zentrums, wie Mes- oder Diencephalon, mit sekundären metabolischen Auswirkungen und
3. eine primär endokrine oder metabolische Störung auf Grund der bei der Erkrankung zu findenden Häufung von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, von Schilddrüsenerkrankungen oder Störungen im Bereich der Gonaden und der Hypophyse.

Eine ursächliche Beteiligung einer anlagemäßigen Veränderung des Mesenchyms müßte Unterschiede in der oberen und unteren Körperhälfte beinhalten, die sich erst ab einem bestimmten Lebensalter manifestieren. Gegen diese Annahme, ebenso wie gegen jede primäre lokale Veränderung des Fettgewebes selbst sprechen Untersuchungen von *Langhof* und *Zabel* (20). Diese Autoren implantierten subkutanes Fettgewebe aus hypertrophischen Bezirken in atrophische Gebiete und umgekehrt. Die Transplantate nahmen nach elf Wochen ohne Rücksicht auf ihre Herkunft den Charakter des umgebenden Gewebes an. Die pathogenetisch wirksamen Faktoren können also weder in anlagemäßigen Besonderheiten des Mesenchyms, noch in erworbenen Eigenheiten des Fettgewebes selbst begründet sein, sondern müssen sich erst sekundär durch außerhalb der Fettgewebszellen entstehende Faktoren an diesen auswirken.

Die Annahme einer zentralen Ursache der partiellen Lipodystrophie geschah zum Teil rein spekulativ als Störung in einem hypothetischen Regulationszentrum des Fettstoffwechsels im Mes- oder Diencephalon (22, 29). Mit einer solchen zentralen Störung lassen sich die Unterschiede zwischen oberer und unterer Körperhälfte wohl kaum erklären. *Hoff* (15) wies im Zusammenhang

mit ätiologischen Überlegungen auf die Kombination der partiellen Lipodystrophie mit Erkrankungen des Mesencephalons hin. Dagegen ist, zusätzlich zu der schwer erklärbaren Fettverteilungsstörung einzuwenden, daß der Großteil der Fälle keine cerebrale Erkrankung hat.

Andere Autoren (37) verweisen auf die Übereinstimmung der Demarkationslinie zwischen atrophischem und hypertrophischem subkutanen Fettgewebe mit den Grenzen der Dermatome, meist von L_2 bis L_3. Es wurde vermutet, daß der Fettschwund durch eine vermehrte Freisetzung des an den sympathischen Nervenendigungen im Fettgewebe gebildeten und stark lipolytisch wirksamen Noradrenalins zustande kommt. Der von den Autoren versuchte Nachweis einer Veränderung der Katecholaminausscheidung im Urin oder ihres Spiegels im Serum schlug jedoch fehl. Es ist allerdings zu betonen, daß dabei nur ein kleiner Anteil des adrenergischen Systems betroffen sein könnte, dessen metabolische Veränderung dem Nachweis entgehen kann. Untersuchungen von *Folstein et. al.* (10) mit Infusion von Noradrenalin und getrennten Blutentnahmen aus den Venen der oberen und unteren Körperhälfte sprachen auch gegen diese Annahme. Der FFS-Anstieg betrug in der unteren Körperhälfte 873 µVal/l und in der oberen 682 µVal/l.

Metabolische oder endokrine Störungen im Bereich der Schilddrüse und des Kohlenhydratstoffwechsels scheinen bei der partiellen Lipodystrophie gehäuft vorzukommen, sind aber fast ausschließlich inkonstante Befunde. Die einzige anscheinend immer nachweisbare Veränderung scheint in einer Erhöhung des Triglyceridspiegels zu bestehen. Diese ließe sich mit einer gesteigerten Triglyceridsynthese in der Leber aus der in der oberen Körperhälfte vermehrt mobilisierten freien Fettsäuren erklären. Unsere Patientin hatte einen leicht erhöhten FFS-Spiegel vor den beiden Versuchen mit 906 und 964 µVal/l. Der Triglyceridspiegel war jedoch nicht erhöht. Veränderungen des Lipidhaushaltes eröffnen Möglichkeiten zur Aufstellung von Hypothesen über die Genese der Kohlenhydratstoffwechselstörungen. Der Nachweis eines erhöhten Insulinspiegels zusammen mit einer verminderten Kohlenhydrattoleranz läßt auf eine Insulinresistenz schließen. Diese könnte durch insulinantagonistische Faktoren z. B. durch die FFS ausgelöst werden. Diese sind jedoch i. A. nicht erhöht. Eine weitere Möglichkeit ergibt sich durch die konstanter erhöhten Triglyceride, für die ebenfalls eine insulinantagonistische Wirkung gefordert wird (13). Die beschriebenen endokrinen und metabolischen Veränderungen liefern uns jedoch keine Erklärungsmöglichkeit für die Fettverteilungsstörung.

Auf lokaler Ebene muß jedoch eine Störung des Fett- und möglicherweise des Kohlenhydratstoffwechsels bestehen (24), deren Natur aber bis jetzt ungeklärt ist.

In unseren Untersuchungen wurde versucht, die Wirkung eines antilipolytischen Hormons und eines lipolytischen Hormons getrennt in der oberen Körperhälfte, also im Bereich der Atrophie und in der unteren Körperhälfte, im Bereich des hypertrophischen Fettgewebes, zu prüfen.

Wir sind uns bewußt, daß die Beschränkung auf eine Patientin und eine gesunde Versuchsperson, sowie das Fehlen einer Durchblutungsmessung den Wert der Untersuchung einschränkt. Die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Parameter gestattet allerdings durchblutungsbedingte Konzentrationsänderungen weitgehend auszuschließen. Bei der Seltenheit der Erkrankung ist die Sammlung einer ausreichenden Fallzahl nicht möglich. Die vorliegende Untersuchung ist jedoch geeignet, andere Beobachter zu ähnlichen Untersuchungen anzuregen.

Die Nüchternwerte der freien Fettsäuren waren an Arm und Bein der Patientin höher als bei der Vergleichsperson und lagen über unseren Normalwerten. Der nach Insulin in der Vena femoralis ermittelte tiefste Wert war bei der Patientin und der Vergleichsperson gleich, der Abfall bei der Lipodystrophie demnach wesentlich größer mit — 742 zu — 426 µVal/l. Der verstärkte Abfall der freien Fettsäuren in der Vena femoralis nach Insulin bei unserer Patientin mit einer Lipodystrophie steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Rabinowitz* (30) bei der alimentären Adipositas. Dieser Autor bestimmte arteriovenöse Differenzen von Glukose und freien Fettsäuren nach intraarteriellen Insulingaben. Fettsüchtige zeigten in der Vena cubitalis einen geringeren Abfall von freien Fettsäuren und Glukose als die Kontrollen.

Der gesteigerte Abfall der freien Fettsäuren in der Vena femoralis nach intraarterieller Insulinzufuhr bei unserer Patientin mit partieller Lipodystrophie widerspricht nur scheinbar den Ergebnissen von *Langhof* und *Zabel* (20) und von *Folstein et al.* (10), die, allerdings mit völlig anderen Methoden, eine erhöhte Lipogenese in dem fettangereicherten Gebiet nicht nachweisen konnten. Erstere Autoren versuchten nach Verfütterung von 100 µC J^{131} markiertem Leinöl scintigraphisch eine Anreicherung dieses Isotops in diesem Gebiet zu finden. Letztere arbeiteten mit isolierten Fettgewebsproben und maßen den

Einbau von Glukose-1-C^{14} und Laktat-2-C^{14}. Die Arbeit enthält keine Angabe über die Zusammensetzung des Inkubationsmediums, insbesondere nicht, ob Insulin zugesetzt wurde. Die verschiedenen Ergebnisse sind somit nicht vergleichbar und geben also keinen Aufschluß über den Umsatz der gesamten Extremitäten.

Deutliche Unterschiede zwischen der oberen und unteren Körperhälfte ergaben sich in unseren Versuchen auch bei intraarterieller Zufuhr eines lipolytischen Hormons, von ACTH. Am Arm der Patientin stieg der Spiegel der freien Fettsäuren im venösen Blut auf +512 µVal/l (= +67 % des Nüchternwertes) im Vergleich zu +260 µVal/l (= +37 % des Nüchternwertes) bei der Normalperson an. Dieser stärkere Anstieg ist um so mehr zu werten, als sich, entsprechend dem Befund bei der partiellen Lipodystrophie, an den Armen ein stark reduziertes Unterhautfettgewebe fand. Es wäre also eigentlich von der Masse des ansprechbaren Gewebes ein gegensätzliches Verhalten zu erwarten gewesen.

Ein umgekehrtes Verhalten ließ sich nach ACTH-Infusion am Bein der beiden Personen nachweisen. Bei der Patientin stieg der Spiegel der freien Fettsäuren mit +190 µVal/l (= +13,3 % des Nüchternwertes) nur mäßig an. Der bei der gesunden Vergleichsperson gemessene höchste Wert betrug das Doppelte mit +397 µVal/l (= +25,9 % des Nüchternwertes). Es ist auffallend, daß die Zunahmen der freien Fettsäuren nach ACTH bei der gesunden Kontrollperson an Arm und Bein in einem mittleren Bereich lagen. Dagegen zeigten die freien Fettsäuren nach ACTH bei der Patientin ein wesentlich divergenteres Verhalten. Die Größe der Fettsäureanstiege an der unteren Extremität der beiden Personen stand, wie in der oberen Körperhälfte, im Widerspruch zu der Menge des vorhandenen Fettgewebes, mit der Fettanreicherung in der Subcutis der unteren Körperhälfte der Patientin und dem der Norm entsprechenden Fettgewebe bei unserer Kontrollperson. Der Widerspruch besteht allerdings in inversem Sinne zu dem ebenfalls gegensätzlichen Verhalten von Patientin und Kontrollperson bei Lipolyse im Bereich der oberen Körperhälfte. Eine permanente Steigerung der lipolytischen Hormonwirkung in der oberen Körperhälfte muß bei reduzierter Lipolyse in der unteren Körperhälfte zusammen mit einer gesteigerten Antilipolyse in der unteren Körperhälfte zur Fettverteilungsstörung der partiellen Lipodystrophie führen.

Weitergehende Vermutungen über die Lokalisation der biochemischen Störung werden sich auf den Rezeptor der lipolytischen Hormone an der Zellmembran der Fettgewebszellen, also auf die Adenylcyclase, richten. Es wäre zu fordern, daß der Rezeptor durch ortsgebundene und regionär unterschiedliche Faktoren im Sinne der Hemmung oder Förderung beeinflußt werden kann.

Über die Adenylcyclase wirkt, wie angenommen wird, eine ganze Anzahl von Hormonen (32, 38). Da die einzelnen Hormone mit der Wirkung über dasselbe System sehr unterschiedliche Stoffwechseleffekte an der Zelle bewirken, müssen zur Erklärung Hilfsmechanismen herangezogen werden. So wurde angenommen, daß die differente Wirkung der einzelnen Hormone über differente Untereinheiten der Adenylcyclase erfolgt (32). Unsere Untersuchungen bei der partiellen Lipodystrophie deuten darauf hin, daß die Möglichkeit besteht, daß das membrangebundene Enzymsystem in seinen Effekten auf zelluläre, metabolische Vorgänge modifiziert werden kann, entweder durch extrazelluläre Faktoren, die regelhaft zwischen Hormon und membrangebundenem Enzymsystem zwischengeschaltet sind oder, daß dieses System selbst durch diese Faktoren permanent verändert werden kann.

Eine Hemmung der stimulierenden Wirkung von Katecholaminen auf die Adenylcyclase konnte bei in vitro-Versuchen durch β-Rezeptorenblocker und eine Hemmung der stimulierenden ACTH-Wirkung durch ein ACTH-Analogon nachgewiesen werden (5).

Bei der partiellen Lipodystrophie wäre zu fordern, daß regionale, unterschiedliche Faktoren entstehen, die die Adenylcyclase in der oberen Körperhälfte fördern und in der unteren Körperhälfte hemmen. Auch für die antilipolytische Wirkung des Insulins auf die Fettgewebszelle bestehen Hinweise auf eine Beeinflussung der Adenylcyclase. Bei Inkubation von Fettgewebe unter Zusatz von Insulin wird der durch Katecholamin oder Glukagon vermittelte Anstieg von AMP reduziert (7).

Die oben angenommenen, die Adenylcyclase beeinflussenden Faktoren könnten, zumindest primär, wie die Transplantationsversuche andeuten, nicht an die Fettgewebszelle gebunden sein, sondern müßten extrazellulär entstehen oder ihre Entstehung im Fettgewebe müßte von einem anderen Gewebe gesteuert sein. Die segmentale Begrenzung der Lipoatrophie ließe an die Möglichkeit denken, daß diese Faktoren Beziehungen zum Nervensystem haben

und daß sie in den Transplantaten erst nach dem Wiedereinwachsen von Nervenfasern entstehen.
Das hier aufgeworfene Problem einer Modifikation des Effektes bestimmter Hormone, die über das Adenylcyclase-System wirken, besitzt besonderes Interesse für die allgemeine Endokrinologie.

VII ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Fall einer partiellen Lipodystrophie beschrieben.

Auf Grund der durchgeführten intraarteriellen Infusion mit Insulin und mit ACTH, getrennt in Arterien der unteren und oberen Körperhälfte bei der Patientin und einer gesunden Kontrollperson ergab sich folgendes unterschiedliche Verhalten:

1. Nach Infusion von Insulin in die Arteria femoralis wird der Fettsäurespiegel bei der Patientin stärker gesenkt.
2. Der Anstieg der freien Fettsäuren im Venenblut der Patientin, nach Infusion von ACTH in die Arteria cubitalis, ist trotz des reduzierten subkutanen Fettgewebes höher als bei der Kontrollperson.
3. Die ACTH-Infusion in die Arteria femoralis der Patientin ergab ein umgekehrtes Verhalten wie nach Infusion in die Arteria cubitalis. Der Anstieg der freien Fettsäuren in der Vena femoralis blieb bei der Patientin mit dem vermehrten subkutanen Fettgewebe deutlich geringer.

Dieses unterschiedliche Verhalten der Veränderungen des Spiegels der freien Fettsäuren nach Gabe eines antilipolytischen und eines lipolytischen Hormons ergab die Möglichkeit zu Überlegungen über die Genese der Fettverteilungsstörung der partiellen Lipodystrophie. Eine permanente Steigerung der lipolytischen Effekte von Hormonen in der oberen Körperhälfte wird bei einer Verminderung dieser Effekte in der unteren Körperhälfte und einer gleichzeitig gesteigerten antilipolytischen Wirkung von Insulin in der unteren Körperhälfte zu der charakteristischen Änderung der Fettverteilung führen. Die Möglichkeit einer Beeinflussung der untersuchten Hormone über Enzymsysteme, die in der Zellmembran lokalisiert sind, wird diskutiert.

Abb. 1 a: Amenophis IV. Die Abbildung wurde dem Buche von Aldred Cyrill: Echnaton, erschienen 1968 im Gustav Lübbe Verlag, entnommen.

Abb. 1 b, c: Amenophis IV. Die Abbildungen entstammen der Arbeit von W. Westendorf: Amenophis IV. in Urgottgestalt. Pantheon 5 (1963) 269.

Abb. 2 a, b: „Totenkopfgesicht" der Patientin mit reliefartigem Hervortreten der Gesichtsmuskulatur bei Innervation.

Abb. 3 a, b: Ganzaufnahmen der Patientin mit ausgeprägter Fettverteilungsstörung, Verminderung des Fettgewebes oberhalb und Vermehrung unterhalb der Gürtellinie.

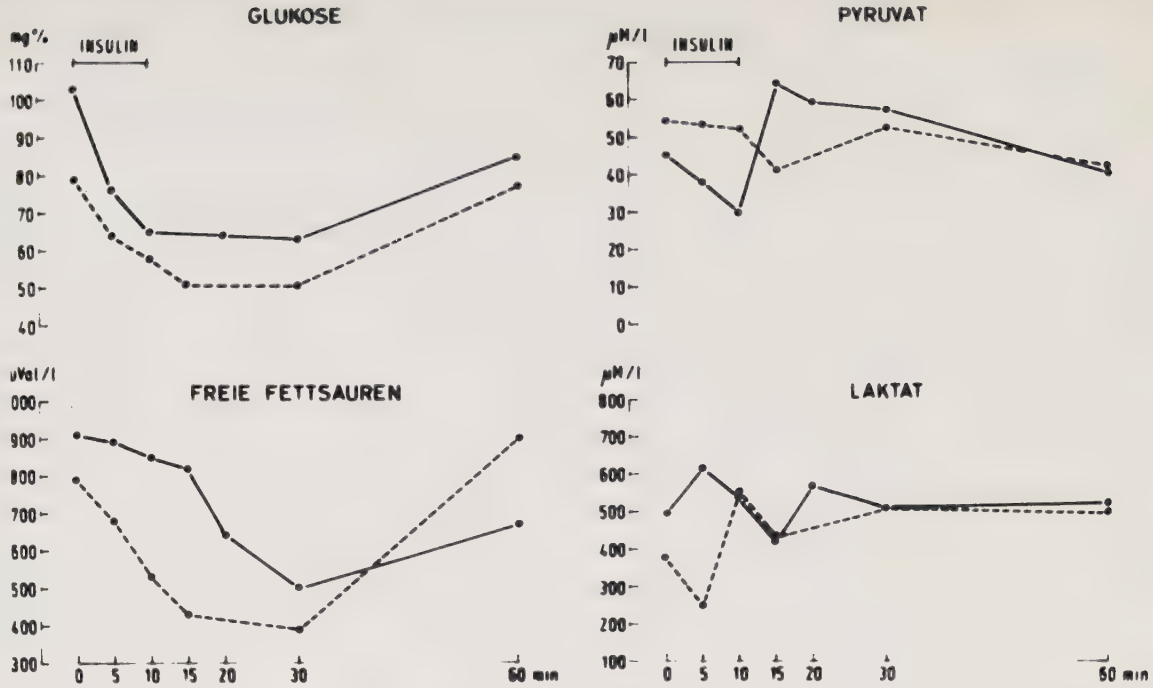


Abb. 4: Veränderungen im Blut der Vena cubitalis nach intraarterieller Infusion von Insulin, - - - - - - bezeichnet in den folgenden vier Abbildungen die Kontrollperson, ——— die Werte der Patientin mit partieller Lipodystrophie.

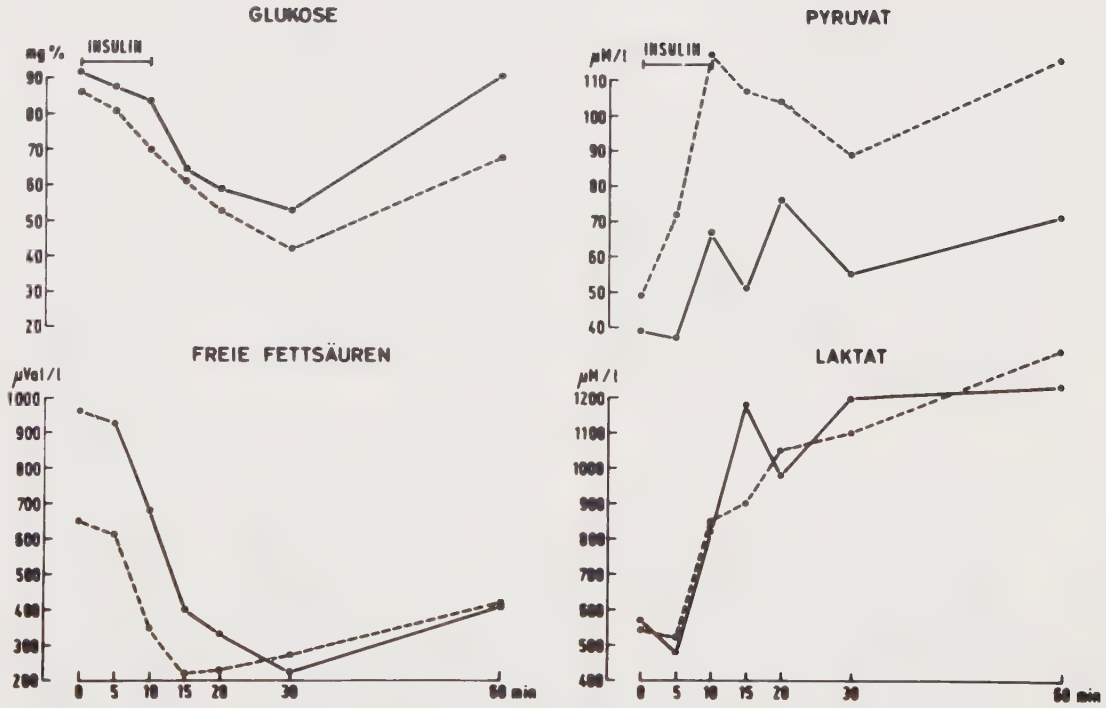


Abb. 5: Veränderungen im Blut der Vena femoralis nach intraarterieller Infusion von Insulin.

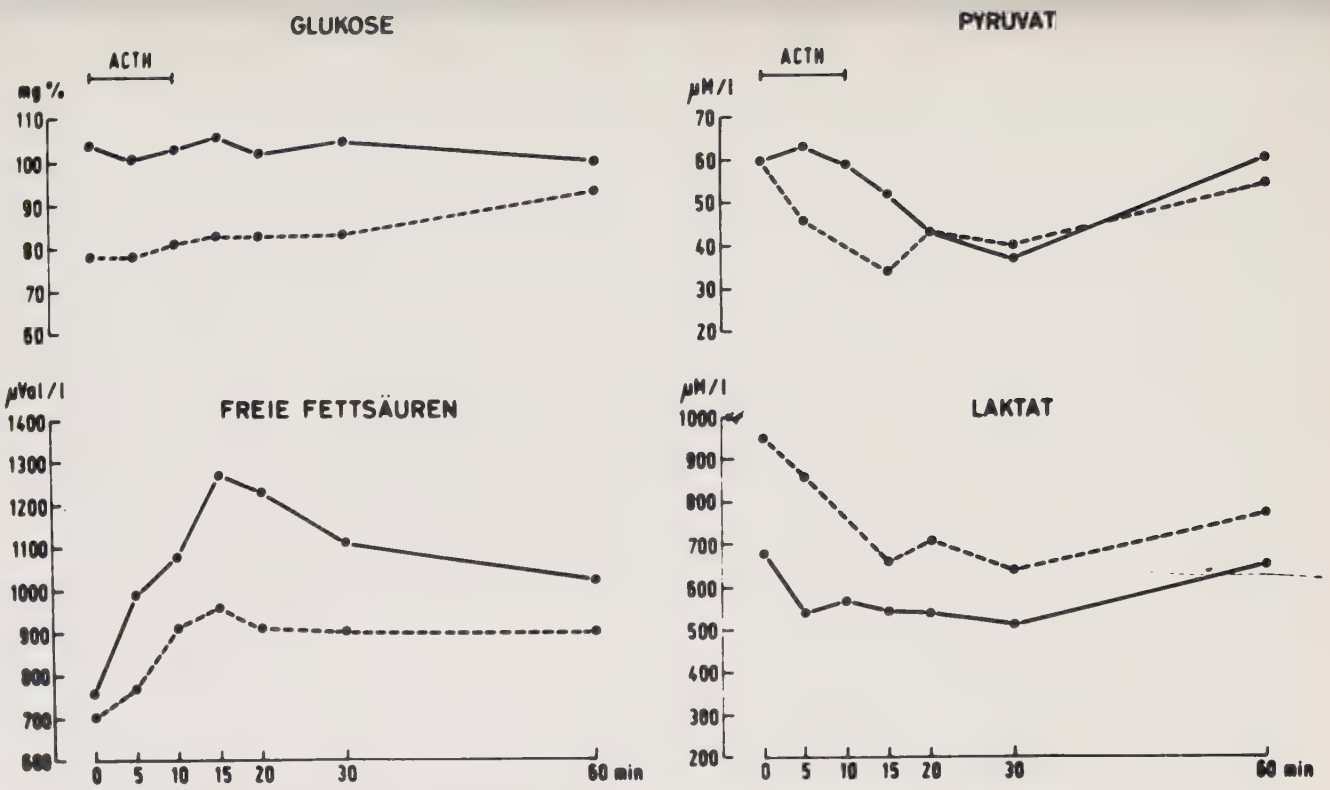


Abb. 6: Veränderungen im Blut der Vena cubitalis nach intraarterieller Infusion von ACTH.

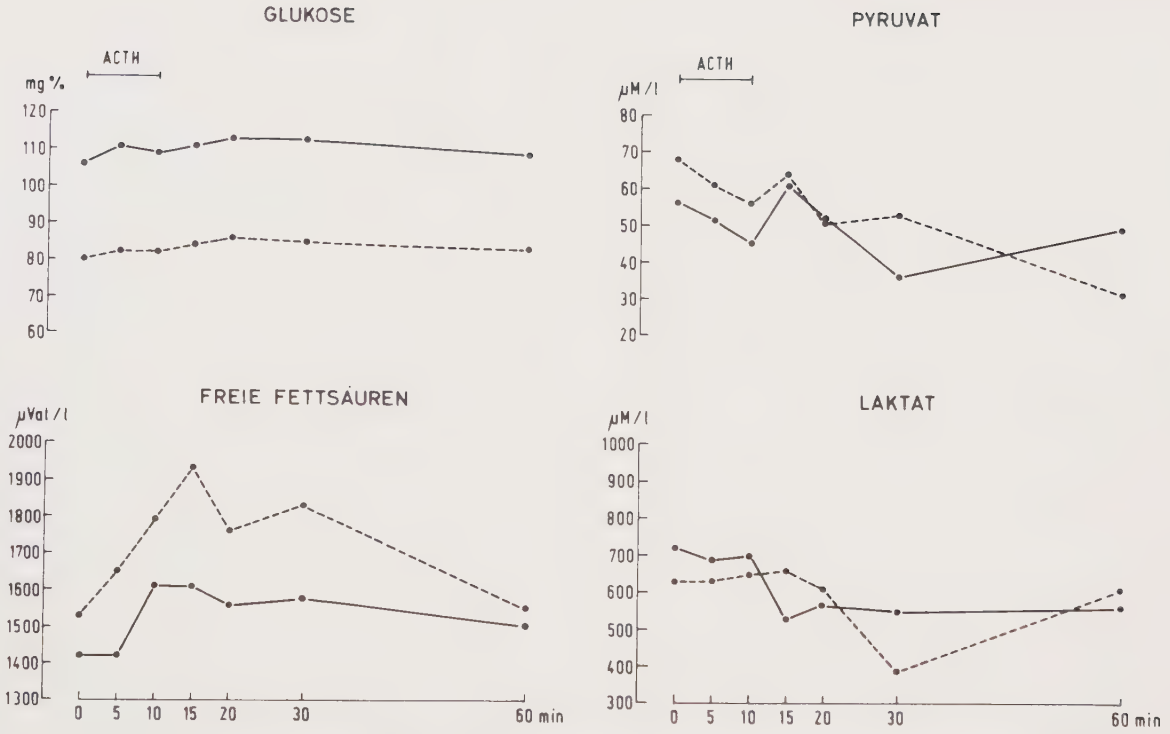


Abb. 7: Veränderungen im Blut der Vena femoralis nach intraarterieller Infusion von ACTH.

Abnahme Zeit	Glukose in mg%		FFS in µM/l		Laktat in µM/l		Pyruvat in µM/l	
	P	K	P	K	P	K	P	K
0	103,2	78,9	906	793	504	375	45	54
5	76,2	64,3	892	680	617	250	38	53
10	65,3	58,4	848	530	545	544	30	52
15	65,1	51,2	818	426	423	430	64	41
20	64,0	51,0	644	—	574	—	59	—
30	62,6	51,5	497	390	509	510	57	52
60	84,8	76,6	673	897	524	502	40	42

Tabelle 1: Veränderungen im Blut der Vena cubitalis nach intraarterieller Infusion von Insulin. P = Patientin, K = Kontrollperson.

Abnahme Zeit	Glukose in mg%		FFS in µM/l		Laktat in µM/l		Pyruvat in µM/l	
	P	K	P	K	P	K	P	K
0	91,8	86,1	964	650	567	538	39	49
5	87,7	80,8	932	607	482	522	37	72
10	84,0	69,8	680	347	822	848	67	118
15	64,9	61,0	395	224	1182	901	51	107
20	58,5	53,2	332	231	976	1050	76	104
30	52,7	41,8	222	267	1214	1097	55	89
60	91,1	67,6	412	419	1226	1327	71	116

Tabelle 2: Veränderungen im Blut der Vena femoralis nach intraarterieller Infusion von Insulin.

Abnahme Zeit	Glukose in mg%		FFS in µM/l		Laktat in µM/l		Pyruvat in µM/l	
	P	K	P	K	P	K	P	K
0	104,3	77,6	760	702	675	948	60	60
5	101,4	77,6	994	767	541	857	63	46
10	103,2	80,8	1082	910	568	—	59	—
15	106,4	83,4	1272	962	535	663	52	34
20	102,1	83,4	1230	910	543	712	43	43
30	104,6	83,4	1112	897	511	644	37	40
60	100,3	92,8	1022	897	645	774	60	54

Tabelle 3: Veränderungen im Blut der Vena cubitalis nach intraarterieller Infusion von ACTH.

Abnahme Zeit	Glukose in mg%		FFS in µM/l		Laktat in µM/l		Pyruvat in µM/l	
	P	K	P	K	P	K	P	K
0	106,1	80,1	1420	1531	720	631	56	68
5	110,5	82,1	1420	1649	687	631	51	61
10	108,8	82,3	1610	1791	694	647	45	56
15	111,2	84,6	1610	1928	530	662	77	64
20	113,4	86,1	1564	1762	566	607	52	51
30	113,0	84,8	1577	1827	552	389	36	53
60	108,5	83,0	1508	1545	559	608	49	31

Tabelle 4: Veränderungen im Blut der Vena femoralis nach intraarterieller Infusion von ACTH.

IX LITERATURVERZEICHNIS

1. *Ameline, M. und Quercy, P.:*
Le pharaon Aménophis IV, sa mentalite. Fut-il atteint de Lipodystrophie progressive.
Rev. neurol. 27 (1920) 448

2. *Barraquer, L.:*
Histoire clinique d'un cas d'atrophie du tissu celluloadipeux.
Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 26 (1907) 1072

3. *Barraquer-Ferré, L.:*
Pathogenesis of progressive cephalothoracic lipodystrophy.
J. nerv. ment. Dis. 109 (1949) 113

4. *Bigler, J. A.:*
Loss of subcutaneous fat of the lower extremities (lipodystrophie).
J.A.M.A. 112 (1939) 627

5. *Birnbaumer, L. und Rodbell, M.:*
Adenylcyclase in fat cells. III. Hormone receptors.
J. biol. Chem. 224 (1969) 3477

6. *Bücher, Th., Czok, R., Lamprecht, W. und Latzko, E.:*
Pyruvat. Aus H. U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße (1962) 253

7. *Butcher, R. W., Sneyd, J. G. T., Park, C. R. und Sutherland, E. W.:*
Effect of Insulin on Adenosine 3,5'-Menophosphate in the Rat Epididymal Fat Pad.
J. Biol. Chem. 241 (1966) 1651

8. *Capper, A.:*
Lipodystrophia progressiva.
Arch. Pediat. 49 (1932) 155

9. *Dole, V. P. und Meinertz, H.:*
Microdetermination of longchain fatty acids in plasma and tissues.
J. biol. Chem. 235 (1960) 2595

10. *Folstein, M. F., Peterson, M. J. und Powell, R. C.:*
Regional Lipid Mobilization and Synthesis in Partial Lipodystrophy
Diabetes 16 (1967) 523

11. *Frank, E. S.:*
Lipodystrophia progressiva und Osteopsathyrosis infantilis.
Z. Kinderheilkunde 36 (1923) 229

12. *Gerhartz, H.:*
Lipodystrophia progressiva superior.
Münch. med. Wschr. 68 (1916) 823

13. *Glueck, C. J., Levy, R. J. und Fredrickson, D. S.:*
Immunoreactive Insulin, Glukose Tolerance, and Carbohydrate Inducibility in Types II, III, IV, and V Hyperlipoproteinemia.
Diabetes 18 (1969) 739

14. *Harris, J. S. und Reiser, R.:*
Lipodystrophy. Report of a case with metabolic studies.
Amer. J. Dis. Child. 59 (1940) 143

15. *Hoff, F.:*
Klinische Physiologie und Pathologie.
Thieme Verlag, Stuttgart

16. *Hohorst, H. J.:*
L—(+)—Lactat. Bestimmung der Laktatdehydrogenase und DPN. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße (1962) 266

17. *Horton, B. T. und Emmet, J. L.:*
Atypical syndromes in uremia: Lipodystrophie involving the lower extremities.
Med. Clin. N. Amer. 15 (1932) 1505

18. *Hugett, A. St. G. und Nixon, D. A.:*
Enzymatic determination of blood glucose.
Biochem. J. 66 (1957) 12

19. *Igersheimer, W. W.:*
Progressive Lipodystrophy: Etiologic Aspects and a Report of a case.
Amer. J. Dis. Child. 75 (1948) 206

20. *Langhof, H. und Zabel, R.:*
Zur Lipodystrophia progressiva.
Arch. Kli. Exper. Derm. 210 (1960) 313

21. *Lees, R. S. und Fredrickson, D. S.:*
The Differentiation of Exogenous and Endogenous Hyperlipemia by Paper Electrophoresis.
J. Clin. Invest. 44 (1965) 1968

22. *Leschke, E.:*
Ein Fall von Lipodystrophie.
Med. Klin. 20 (1924) 1822

23. *Maranón, G. und Soler, J. B.:*
Progressive lipodystrophy and hyperthyroidism.
Endocrinology 10 (1926) 1

24. *McNeill, A. D.:*
Progressive Lipodystrophy.
Brit. J. Surg. 53 (1966) 216

25. *Mitchell, S. W.:*
Singular case of absence of adipose matter in upper half of the body.
Amer. J. Med. Sci. 90 (1885) 105

26. *Murray, J.:*
Lipodystrophy.
Brit. Med. J. 2 (1952) 1236

27. *Parmelee, A. H.:*
Lipodystrophy in Brenhemannis Practice of Pediatrics, Vol. I Ed. Prior.
Hagerston, Maryland (1949)

28. *Poley, J. R. und Stickler, G. B.:*
Progressive Lipodystrophy.
Amer. J. Dis. Child. 106 (1963) 356

29. *Pollak, F.:*
Beiträge zur Klinik und Pathogenese der progressiven Lipodystrophie.
Ztschr. ges. Neurol. Psych. 127 (1930) 415

30. *Rabinowitz, D.:*
Hormonal Profile and Forearm Metabolism in Human Obesity.
Am. J. Clin. Nutr. 21 (1968) 1438

31. *Rifkind, B. M. und Boyle, J. A.:*
Blood lipid levels, thyroid status, and glucose tolerance in progressive partial lipodystrophy.
J. Clin. Path. 20 (1967) 52

32. *Robison, G. A., Butcher, R. W. und Sutherland, E. W.:*
Adenylcyclase as an adrenergic receptor.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 139 (1967) 703

33. *Seip, M. und Trygstad, O.:*
Generalized lipodystrophy.
Arch. Dis. Child. 38 (1963) 447

34. *Senior, B. und Gellis, S. S.:*
The syndromes of total Lipodystrophy and of partial Lipodystrophy.
Pediatrics 33 (1964) 593

35. *Simons, A.:*
Eine seltene Trophoneurose (Lipodystrophia progressiva).
Z. ges. Neurol. Psychiat. 5 (1911) 29

36. *Smith, H. L.:*
Progressive lipodystrophie of the lower extremities.
Am. J. Med. Sci. 179 (1930) 758

37. *Steinberg, T. und Gwinup, G.:*
Lipodystrophy. A variant of lipoatrophic diabetes.
Diabetes 16 (1967) 715

38. *Sutherland, E. W. und Rall, T. W.:*
Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles.
J. Biol. Chem. 232 (1958) 1072

39. *Ziegler, L. H.:*
Lipodystrophies. Report of seven cases.
Brain 51 (1928) 147

X LEBENSLAUF

Familienname:	Mendl, geb. Kapfenberger
Vorname:	*Helene*, Julia
Geburtsdatum:	12. 11. 1943
Geburtsort:	München
Name des Vaters:	Dr. Olaf Kapfenberger
Name der Mutter:	Hella Kapfenberger, geb. Albrecht
Volksschule:	Simmernschule München
Höhere Schule:	Mädchenrealgymnasium mit hum. Gymnasium der Armen Schulschwestern am Anger in München Abschluß: Abitur 1964
Hochschule:	Beginn mit dem Studium der Zahnheilkunde im November 1964
Vorphysikum:	Sommersemester 1965
Physikum:	Sommersemester 1967
Staatsexamen:	beendet am 25. September 1970
Zur Zeit:	Assistentin in einer zahnärztlichen Praxis